

## • Meta 分析 •

## 肾上腺素预防经内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎有效性的 Meta 分析

宫宇澄<sup>1</sup> 寇梦佳<sup>1</sup> 王林恒<sup>2</sup> 王志斌<sup>2</sup><sup>1</sup>北京中医药大学, 北京 100078; <sup>2</sup>北京中医药大学东方医院脾胃肝胆科, 北京 100078

通信作者: 王志斌, Email: wangsanger@126.com

**【摘要】 目的** 系统评价肾上腺素预防经内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎(post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis, PEP)的有效性。**方法** 计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、Web of Science、维普、中国知网及万方数据库及 ClinicalTrials.gov、世界卫生组织国际临床试验注册平台, 搜集关于肾上腺素预防 PEP 的随机对照试验, 检索时限均从建库至 2020 年 10 月 10 日。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共检索获得 410 篇相关文献, 最终纳入 8 项随机对照试验, 包括 4 208 例患者。Meta 分析结果显示, 与生理盐水组相比, 使用肾上腺素能降低 PEP 的发生率( $RR=0.29, 95\%CI: 0.16-0.50, P<0.001$ )。与吲哚美辛对照组相比, 单用肾上腺素组( $RR=0.17, 95\%CI: 0.02-1.39, P=0.100$ )和肾上腺素联合吲哚美辛组( $RR=1.15, 95\%CI: 0.61-2.16, P=0.670$ ) PEP 发生率的差异均无统计学意义。**结论** 与生理盐水相比, 在十二指肠乳头局部喷洒肾上腺素可降低 PEP 发生率。但肾上腺素及肾上腺素联合吲哚美辛预防 PEP 与吲哚美辛相比无明显优势。

**【关键词】** 肾上腺素; 胰胆管造影术, 内窥镜逆行; 胰腺炎; 元分析; 随机对照试验**基金项目:** 国家重点研发计划(2017YFC1700104); 国家中医药管理局重点专科脾胃病**Efficacy of epinephrine in preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a meta-analysis**Gong Yucheng<sup>1</sup>, Kou Mengjia<sup>1</sup>, Wang Linheng<sup>2</sup>, Wang Zhibin<sup>2</sup><sup>1</sup>Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100078, China; <sup>2</sup>Department of Spleen-Stomach and Hepatobiliary, Dongfang Hospital, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100078, China

Corresponding author: Wang Zhibin, Email: wangsanger@126.com

**【Abstract】 Objective** To systematically evaluate the efficacy of epinephrine in preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis (PEP). **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) on epinephrine for preventing PEP from inception to October 10, 2020 were searched in databases including PubMed, Embase, The Cochrane Library, Web of Science, VIP Information Network, China National Knowledge Infrastructure, WanFang Data, and clinical trial registration platforms including ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trial Registration Platform. Literature was screened independently by two reviewers, data were extracted and the risk of bias of included studies were assessed. The meta-analysis was performed by RevMan 5.3. **Results** A total of 410 papers were retrieved and 8 RCTs involving 4 208 patients were included. The results of meta-analysis showed that compared with the saline group, the epinephrine could reduce the incidence of PEP ( $RR=0.29, 95\%CI: 0.16-0.50, P<0.001$ ). There were no significant differences in the therapeutic effect between group epinephrine and group indomethacin ( $RR=0.17, 95\%CI: 0.02-1.39, P=0.100$ ) or group indomethacin combined with epinephrine and group indomethacin

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20201228-00868

收稿日期 2020-12-28 本文编辑 钱程

引用本文: 宫宇澄, 寇梦佳, 王林恒, 等. 肾上腺素预防经内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎有效性的 Meta 分析[J]. 中华消化内镜杂志, 2022, 39(3): 225-230. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20201228-00868.



( $RR=1.15, 95\%CI:0.61-2.16, P=0.670$ ). **Conclusion** Local spraying of epinephrine on the duodenal papilla can reduce the incidence of PEP compared with normal saline. But the epinephrine or combination of indomethacin and epinephrine fails to reveal any benefit over indomethacin alone in preventing PEP.

**【Key words】** Epinephrine; Cholangiopancreatography, endoscopic retrograde; Pancreatitis; Meta-analysis; Randomized controlled trial

**Fund program:** National Key Research and Development Plan of China (2017YFC1700104); Key Department of Spleen-Stomach of National Administration of Traditional Chinese Medicine

经内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)是目前临床上广泛应用于胆胰疾病的重要诊疗手段。因 ERCP 是侵入性操作,且操作难度大,因此可能会出现操作相关的并发症。常见并发症主要包括胰腺炎、感染、出血和穿孔等<sup>[1]</sup>。其中,ERCP 术后胰腺炎(post-ERCP pancreatitis, PEP)是最常见的并发症,其发生率为 4%~10%<sup>[2-3]</sup>;但在高风险患者中,发生率可达 15%;与 PEP 相关的死亡率为 0.1%~0.7%<sup>[4-5]</sup>。对于 PEP 的发病机制目前尚无共识,考虑与多种因素相关<sup>[6]</sup>,其中乳头括约肌痉挛和十二指肠乳头水肿使胰液排泄障碍,导致胰蛋白酶提前激活,被认为是引起 PEP 发生的主要原因之一<sup>[7]</sup>。理论上,在十二指肠乳头上局部喷洒肾上腺素可通过降低十二指肠乳头水肿程度,防止胰液外流梗阻,达到预防 PEP 的目的<sup>[8]</sup>。但目前肾上腺素预防 PEP 是否有效,结论不一致<sup>[9-11]</sup>。因此,本研究系统评价局部应用肾上腺素预防 PEP 的有效性,以期临床决策提供依据。

## 资料与方法

### 一、文献检索策略

计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、Web of Science、维普、中国知网、万方数据库,搜索评估肾上腺素预防 PEP 有效性的文献;同时检索临床试验注册平台: ClinicalTrials.gov、世界卫生组织国际临床试验注册平台,补充获取相关文献。检索时限均从建库至 2020 年 10 月 10 日。检索采用主题词与自由词相结合的方式进行,中文检索词包括:胰胆管造影、乳头括约肌切开、肾上腺素、胰腺炎等;英文检索词包括: Epinephrine、Cholangiopancreatography endoscopic retrograde、ERCP、EST、Pancreatitis 等。按照各数据库文献检索的不同要求,相应调整检索策略。

### 二、纳入与排除标准

按照 PICOS 原则制定文献的纳入与排除标准。

1. 研究对象(participant): 进行 ERCP 诊疗的患者,其种族、国籍、年龄、病程不限。

2. 干预措施(intervention/comparison): 试验组使用肾上腺素;对照组使用安慰剂或其他治疗方法。

3. 结局指标(outcome): PEP 发生率。

4. 研究类型(study design): 随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。

5. 排除标准:(1)非中、英文文献;(2)重复发表的文献;(3)未发表的文献;(4)无法获取全文或无可利用数据,联系原作者也无法获得者;(5)对 PEP 定义不明确的文章。

### 三、文献筛选和资料提取

由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对。如有分歧,则通过讨论协商或与第 3 位研究员协商解决。文献筛选时首先阅读文题,在排除明显不相关的文献后,进一步阅读摘要和全文以确定是否纳入。采用事先制定的数据提取表进行资料提取,资料提取内容包括:(1)纳入研究的基本信息:研究题目、第一作者、发表期刊及时间等;(2)研究对象的基线特征,如例数、年龄、性别、国籍;(3)干预措施的具体细节;(4)偏倚风险评价的关键要素;(5)所关注的结局指标和数据。

### 四、纳入研究的偏倚风险评价

由 2 名评价员通过 Cochrane 手册 5.1 推荐的 RCT 偏倚风险评价工具独立评价纳入研究的偏倚风险,最后交叉核对结果。评价条目包括随机序列产生、分配隐藏、实施者和参与者盲法、结局评估盲法、结局数据完整性、选择性报告和其他偏倚。

### 五、统计学分析

采用 RevMan 5.3 软件进行统计分析。二分类变量采用风险比(risk ratio,  $RR$ )为效应分析统计量,各效应量均提供其 95%CI。纳入研究结果间的异质性采用  $\chi^2$  检验进行分析(检验水准为  $\alpha=0.1$ ),同时结合  $I^2$  定量判断异质性大小。若  $P \geq 0.05, I^2 \leq 50\%$ ,认为各研究间的异质性差异无统计学意义,采用固定效应模型进行 Meta 分析;若  $P \leq 0.05, I^2 >$

50%,认为研究间具有统计学异质性,采用随机效应模型进行 Meta 分析,并分析异质性来源;Meta 分析的检验水准设为  $\alpha=0.05$ 。明显的临床异质性采用亚组分析或敏感性分析等方法进行处理,或只行描述性分析。

## 结 果

### 一、文献纳入情况

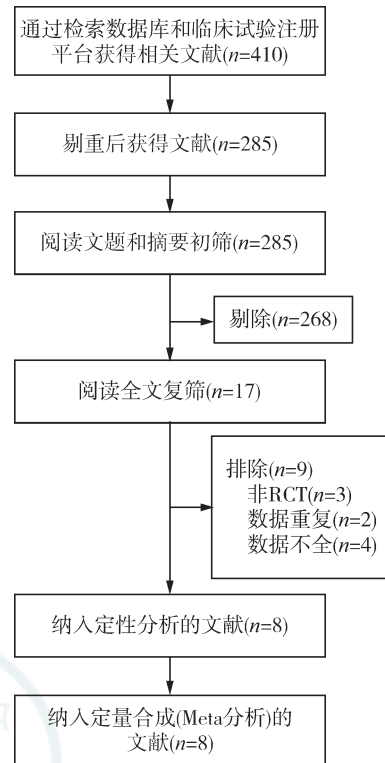
1. 文献筛选流程及结果:初检共获得相关文献 410 篇,其中 PubMed 33 篇、Embase 218 篇、The Cochrane Library 34 篇、Web of Science 31 篇、ClinicalTrials.gov 1 篇、世界卫生组织国际临床试验注册平台 1 篇、维普 4 篇、中国知网 46 篇、万方数据 42 篇,经逐层筛选,最终纳入 8 个 RCT<sup>[10-17]</sup>,包括 4 208 例患者。文献筛选流程及结果见图 1。

2. 纳入研究的基本特征与偏倚风险评价结果:纳入的文献均为已发表的 RCT 研究,各研究组间特征具有可比性(表 1)。对随机序列产生偏倚风险评估基本情况见表 2。纳入研究的偏倚风险评价见图 2。

### 二、Meta 分析结果

1. 肾上腺素组和生理盐水对照组 PEP 发生率对比:共纳入 5 个 RCT<sup>[10-13,17]</sup>,包括 1 899 例患者。各研究间异质性差异无统计学意义( $P=0.870$ ,  $I^2=0$ )。固定效应模型 Meta 分析结果显示,肾上腺素组 PEP 发生率低于生理盐水组( $RR=0.29$ ,  $95\%CI: 0.16\sim0.50$ ,  $P<0.001$ )(图 3)。

2. 肾上腺素联合吡哆美辛组和吡哆美辛对照组 PEP 发生率对比:共纳入 3 个 RCT<sup>[14-16]</sup>,包括 2 243 例患者。各研究间异质性差异有统计学意义( $P=0.080$ ,  $I^2=61\%$ ),随机效应模型 Meta 分析结果显示,肾上腺素联合吡哆美辛组与吡哆美辛对照组



注:RCT指随机对照研究

图 1 文献筛选流程及结果

PEP 发生率的差异无统计学意义( $RR=1.15$ ,  $95\%CI: 0.61\sim2.16$ ,  $P=0.670$ )(图 4);分析产生异质性原因,根据不同的肾上腺素浓度进行亚组分析(表 3),结果显示,0.02%肾上腺素联合吡哆美辛组与吡哆美辛对照组 PEP 发生率的差异无统计学意义( $P=0.100$ ),0.01%肾上腺素联合吡哆美辛组与吡哆美辛对照组 PEP 发生率的差异亦无统计学意义( $P=0.210$ )。

3. 肾上腺素组和吡哆美辛对照组发生率对比:共纳入 1 个 RCT<sup>[14]</sup>,包括 134 例患者,其结果显示,肾上腺素组与吡哆美辛对照组 PEP 发生率的差异无统计学意义( $RR=0.17$ ,  $95\%CI: 0.02\sim1.39$ ,  $P=0.100$ )。

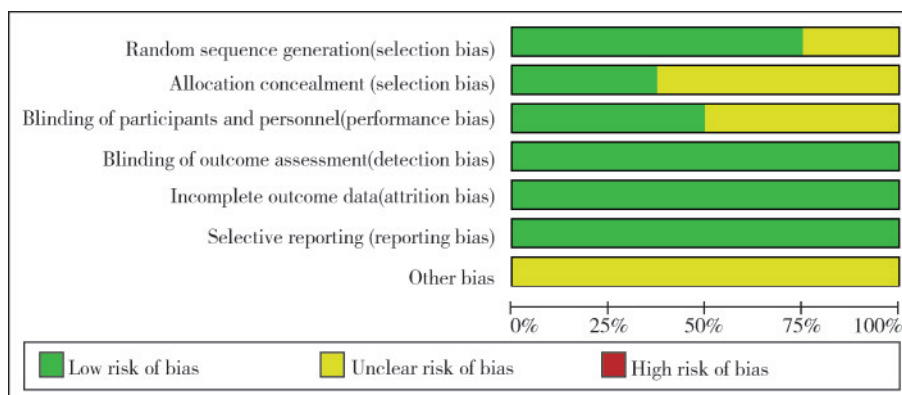


图 2 纳入肾上腺素预防经内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎研究的偏倚风险评价

表 1 纳入肾上腺素预防经内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎研究的基本情况

| 第一作者及发表年份                      | 国家 | 例数 (T/C)               | 女性患者占比 (% ,T/C)              | 年龄 (岁,T/C)          | 干预措施 <sup>a</sup>                       |           | PEP 发生率 (% ,T/C)             |
|--------------------------------|----|------------------------|------------------------------|---------------------|-----------------------------------------|-----------|------------------------------|
|                                |    |                        |                              |                     | T                                       | C         |                              |
| Mitsunobu 2009 <sup>[10]</sup> | 日本 | 185/185                | 46.5/48.6                    | 61.9±13.5/60.8±13.1 | 0.02% 肾上腺素                              | 生理盐水      | 0/2.16                       |
| Lihua 2011 <sup>[11]</sup>     | 中国 | 461/480                | 43.6/46.0                    | 58.8±31.5/60.4±29.6 | 0.02% 肾上腺素                              | 生理盐水      | 1.95/6.46                    |
| 王广勇 2015 <sup>[12]</sup>       | 中国 | 51/51                  | 39.2/45.1                    | 68.8±13.6/65.5±12.5 | 0.01% 肾上腺素                              | 生理盐水      | 1.96/5.88                    |
| 马燕妮 2016 <sup>[13]</sup>       | 中国 | 64/64                  | 41/41                        | 53.6±8.4/53.6±8.4   | 0.01% 肾上腺素                              | 生理盐水      | 1.56/10.94                   |
| Behzad 2018 <sup>[14]</sup>    | 伊朗 | 66;58 <sup>b</sup> /68 | 50.0;58.6 <sup>b</sup> /39.7 | —                   | 0.01% 肾上腺素;0.01% 肾上腺素+吡哆美辛 <sup>b</sup> | 生理盐水+吡哆美辛 | 1.52;0.00 <sup>b</sup> /8.82 |
| Ayesha 2019 <sup>[15]</sup>    | 美国 | 477/482                | 57.9/57.1                    | 52.5±15.6/52.1±14.3 | 0.02% 肾上腺素+吡哆美辛                         | 生理盐水+吡哆美辛 | 6.71/6.43                    |
| Hui 2019 <sup>[16]</sup>       | 中国 | 576/582                | 48.8/48.1                    | 61(49~71)/62(50~71) | 0.02% 肾上腺素+吡哆美辛                         | 生理盐水+吡哆美辛 | 8.50/5.33                    |
| 陈鹏 2019 <sup>[17]</sup>        | 中国 | 178/180                | 46.1/46.1                    | 65.4±15.2/63.1±14.8 | 0.01% 肾上腺素                              | 生理盐水      | 2.30/5.88                    |

注:T指试验组;C指对照组;PEP指经内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎;<sup>a</sup>表示干预措施中,肾上腺素与生理盐水的使用方式为喷洒十二指肠乳头表面,吡哆美辛为术前直肠用药;<sup>b</sup>表示该研究共有2组试验组;“—”:原文未提及

表 2 纳入肾上腺素预防经内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎研究的偏倚风险基本情况

| 第一作者及发表年份                      | 随机方法  | 盲法              | 分配隐藏    | 结局数据完整性 | 选择性报告研究结果 | 其他偏倚控制 |
|--------------------------------|-------|-----------------|---------|---------|-----------|--------|
| Mitsunobu 2009 <sup>[10]</sup> | 不清楚   | 双盲              | 密闭信封隐藏  | 无失访     | 无         | 不清楚    |
| Lihua 2011 <sup>[11]</sup>     | 计算机随机 | 双盲              | 密闭信封隐藏  | 无失访     | 无         | 不清楚    |
| 王广勇 2015 <sup>[12]</sup>       | 随机数字表 | 不清楚             | 不清楚     | 无失访     | 无         | 不清楚    |
| 马燕妮 2016 <sup>[13]</sup>       | 随机数字表 | 不清楚             | 不清楚     | 无失访     | 无         | 不清楚    |
| Behzad 2018 <sup>[14]</sup>    | 计算机随机 | 双盲              | 不清楚     | 无失访     | 无         | 不清楚    |
| Ayesha 2019 <sup>[15]</sup>    | 计算机随机 | 双盲              | 药房控制随机化 | 有失访     | 无         | 不清楚    |
| Hui 2019 <sup>[16]</sup>       | 计算机随机 | 双盲 <sup>a</sup> | 不清楚     | 有失访     | 无         | 不清楚    |
| 陈鹏 2019 <sup>[17]</sup>        | 不清楚   | 不清楚             | 不清楚     | 无失访     | 无         | 不清楚    |

注:<sup>a</sup>表示未报道盲法具体的实施方法,存在盲法被打破的风险

## 讨 论

PEP是ERCP术后最常见、最严重的并发症,可造成巨大的医疗负担,应重点预防该病的发生。据统计,至少已有35种药物被用于评估预防PEP<sup>[18-19]</sup>,但目前被循证医学证实可有效预防的策略仅有预防性胰管支架置入术<sup>[19-20]</sup>、非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID)直肠用药<sup>[18,21]</sup>以及围手术期乳酸林格氏液积极补液等<sup>[22-23]</sup>。理论上,在十二指肠乳头局部喷洒肾上腺素与预防性胰管支架置入术两者预防PEP作用机制具有相似性。胰管支架可以缓解由ERCP引起的十二指肠乳头水肿导致的胰液外流梗阻,从而达到预防PEP的目的<sup>[15]</sup>;而在十二指肠乳头上喷洒肾上腺素可以通过收缩乳头黏膜的小动脉血管来减少乳头水肿以及胰液外流梗阻。但是预防性胰管支架置入术存在明显的局限性:(1)价格昂贵,一项

成本-效益分析表明,胰管支架置入仅对高危人群的PEP预防是具有成本效益的策略<sup>[24]</sup>;(2)对操作者技术水平要求高,放置失败发生PEP的风险升高<sup>[25]</sup>。因此局部喷洒肾上腺素可以被看作PEP较低风险患者置入胰管支架的替代方案,特别是此类患者存在NSAID禁忌证时。但目前肾上腺素预防PEP的有效性仍无定论,缺乏令人信服的证据。

本研究通过系统检索当前可获得的已发表RCT,采用Meta分析方法后发现:(1)相较于生理盐水组,局部喷洒肾上腺素可有效预防PEP发生;(2)与吡哆美辛对照组对比,局部使用肾上腺素预防PEP无明显优势,但仅纳入1项研究且样本量小,故结果解释应慎重。(3)肾上腺素联合吡哆美辛对比单独使用吡哆美辛预防PEP的亚组分析结果均显示,两组预防PEP发生率差异无统计学意义。目前产生这种结果的原因尚不明确,可能的原因有两方面:第一,肾上腺素抵消了部分NSAID预防PEP的作用。包括吡

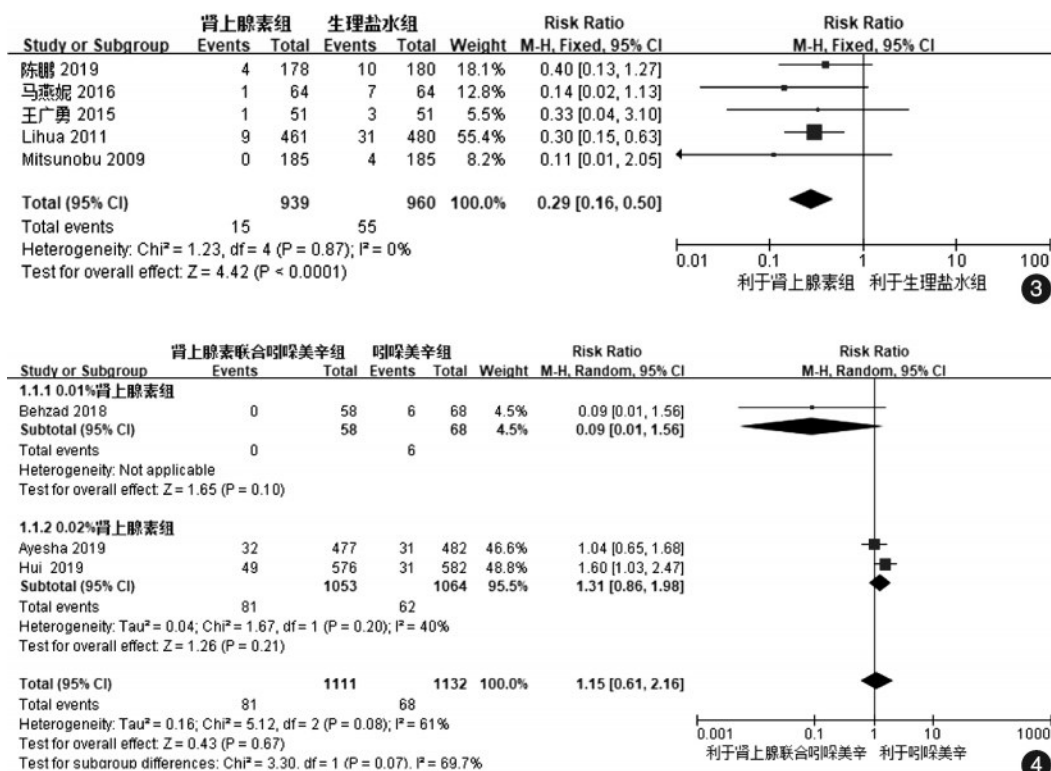


图3 肾上腺素组与生理盐水组经内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎发生率比较的Meta分析

图4 肾上腺素联合吲哚美辛组与吲哚美辛组经内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎发生率比较的Meta分析

表3 不同浓度肾上腺素预防经内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎研究的亚组分析结果

| 亚组              | 纳入研究数 | 异质性检验结果          |      |                  | RR (95%CI)      | Meta分析的P值 |
|-----------------|-------|------------------|------|------------------|-----------------|-----------|
|                 |       | χ <sup>2</sup> 值 | P值   | I <sup>2</sup> 值 |                 |           |
| 0.02% 肾上腺素+吲哚美辛 | 2     | 1.67             | 0.20 | 40%              | 1.31(0.86~1.98) | 0.100     |
| 0.01% 肾上腺素+吲哚美辛 | 1     | -                | -    | -                | 0.09(0.01~1.56) | 0.210     |

注：“-”表示无数据

吲哚美辛在内的多种NSAID是强效的血清磷脂酶A2 (Phospholipase A2, PLA2) 及环氧合酶 (Cyclooxygenase, COX) 抑制剂; NSAID可以通过抑制PLA2及COX2的表达,减少炎症因子(白细胞介素-6、肿瘤坏死因子-α等)的释放,从而抑制NF-κB信号通路的激活<sup>[26-27]</sup>,阻断炎症瀑布效应的形成,预防PEP。而一些研究表明,肾上腺素可以通过诱导前列腺E2释放,激活蛋白激酶C,再由蛋白激酶C激活PLA2及NF-κB信号通路<sup>[28]</sup>。这些成果均提示肾上腺素会影响NSAID预防PEP的作用机制;第二,肾上腺素可以收缩小动脉使局部血供减少,导致局部吲哚美辛浓度减少<sup>[8,29]</sup>,从而影响吲哚美辛的预防效应。

本研究存在一定的局限性:(1) 纳入研究数量少,研究样本量差异较大,影响结论的可靠性;(2) 纳

入研究存在一定的偏倚风险,部分研究随机方法、盲法的具体实施方案、是否采用分配隐藏以及是否存在其他偏倚不清楚,可能存在选择、测量等偏倚;(3) 尽管采取了广泛检索,但仍无法排除潜在的发表偏倚,因研究数较少,采用绘制漏斗图进行发表偏倚分析误差大,可信度低,故未绘制漏斗图进行发表偏倚分析;(4) 本Meta分析涉及多个中心的研究,不同中心操作者操作水平,以及术后治疗、护理等方面不能达到统一标准,因此可能存在实施偏倚,所以还需要更多、更详细的数据来证实本次研究的结论。

综上所述,当前证据显示,与生理盐水相比,在十二指肠乳头局部喷洒肾上腺素可降低PEP发生率;但肾上腺素及肾上腺素联合吲哚美辛预防PEP与吲哚美辛相比无明显优势。受纳入研究数量以及质量所限,上述结论尚需进一步开展高质量的RCT进行验证。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 宫宇澄、寇梦佳:数据整理、统计分析、论文撰写; 王林恒:研究指导、论文修改;王志斌:论文修改、经费支持

## 参 考 文 献

- [1] Johnson KD, Perisetti A, Tharian B, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related complications

- and their management strategies: a "scoping" literature review [J]. *Dig Dis Sci*, 2020, 65(2): 361-375. DOI: 10.1007/s10620-019-05970-3.
- [2] Zhao ZH, Hu LH, Ren HB, et al. Incidence and risk factors for post-ERCP pancreatitis in chronic pancreatitis[J]. *Gastrointest Endosc*, 2017,86(3):519-524. DOI: 10.1016/j.gie.2016.12.020.
  - [3] 中华医学会消化内镜学分会 ERCP 学组, 中国医师协会消化医师分会胆胰学组, 国家消化系统疾病临床医学研究中心. 中国经内镜逆行胰胆管造影术指南(2018 版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(12): 2537-2554. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.12.009.
  - [4] Dumonceau JM, Kapral C, Aabakken L, et al. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline[J]. *Endoscopy*, 2020, 52(2): 127-149. DOI: 10.1055/a-1075-4080.
  - [5] Kochar B, Akshintala VS, Afghani E, et al. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials[J]. *Gastrointest Endosc*, 2015,81(1):143-149. DOI: 10.1016/j.gie.2014.06.045.
  - [6] 郝建宇, 王良静. 逆行胰胆管造影术后胰腺炎[M]//陈昱湖, 杨云生, 唐承薇. 消化病学. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 755-760.
  - [7] 郭德胜, 胡钢, 胡开兵, 等. 内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎的防治进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(72): 31-32. DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2019.72.016.
  - [8] Nakaji K, Suzumura S, Nakae Y, et al. Effects in the control of edema of the papilla of Vater by epinephrine saline irrigation after endoscopic retrograde cholangiopancreatography in an endoscopy center in Japan, 2003 to 2007: exploratory retrospective analysis to evaluate the characteristics of eligible patients with a focus on serum amylase levels[J]. *Intern Med*, 2009, 48(12): 945-952. DOI: 10.2169/internalmedicine. 48. 1705.
  - [9] Akshintala VS, Hutfless SM, Colantuoni E, et al. Systematic review with network meta-analysis: pharmacological prophylaxis against post-ERCP pancreatitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 38(11-12): 1325-1337. DOI: 10.1111/apt.12534.
  - [10] Matsushita M, Takakuwa H, Shimeno N, et al. Epinephrine sprayed on the papilla for prevention of post-ERCP pancreatitis[J]. *J Gastroenterol*, 2009, 44(1): 71-75. DOI: 10.1007/s00535-008-2272-8.
  - [11] Xu LH, Qian JB, Gu LG, et al. Prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis by epinephrine sprayed on the papilla[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(7): 1139-1144. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06718.x.
  - [12] 王广勇, 施云星, 吕礁, 等. 十二指肠乳头局部喷洒肾上腺素对胆总管结石 ERCP 术后胰腺炎的预防作用[J]. *中华胰腺病杂志*, 2015, 15(6): 406-408. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2015.06.011.
  - [13] 马燕妮, 李琼, 王芳昭, 等. 十二指肠乳头局部喷洒肾上腺素对 ERCP 术后胰腺炎预防的护理干预[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2016, 3(43): 8586-8587. DOI: 10.3877/j.issn.2095-8242.2016.43.077.
  - [14] Hatami B, Kashfi S, Abbasnazar M, et al. Epinephrine in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a preliminary study[J]. *Case Rep Gastroenterol*, 2018, 12(1): 125-136. DOI: 10.1159/000479494.
  - [15] Kamal A, Akshintala VS, Talukdar R, et al. A randomized trial of topical epinephrine and rectal indomethacin for preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in high-risk patients[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(2): 339-347. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000049.
  - [16] Luo H, Wang X, Zhang R, et al. Rectal indomethacin and spraying of duodenal papilla with epinephrine increases risk of pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(8): 1597-1606. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.10.043.
  - [17] 陈鹏, 缪林, 葛贤秀, 等. 肾上腺素预防 ERCP 术后高淀粉酶血症及胰腺炎的临床观察[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2019, 24(3): 254-256. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2019.03.009.
  - [18] Kubiliun NM, Adams MA, Akshintala VS, et al. Evaluation of pharmacologic prevention of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a systematic review[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(7): 1231-1239; quiz e70-71. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.11.038.
  - [19] Vadalà di Prampero SF, Faleschini G, Panic N, et al. Endoscopic and pharmacological treatment for prophylaxis against postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a meta-analysis and systematic review[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 28(12): 1415-1424. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000734.
  - [20] Fan JH, Qian JB, Wang YM, et al. Updated meta-analysis of pancreatic stent placement in preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(24): 7577-7583. DOI: 10.3748/wjg.v21.i24.7577.
  - [21] Liu L, Li C, Huang Y, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for endoscopic retrograde cholangiopancreatography postoperative pancreatitis prevention: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Gastrointest Surg*, 2019, 23(10): 1991-2001. DOI: 10.1007/s11605-018-3967-7.
  - [22] Wu D, Wan J, Xia L, et al. The efficiency of aggressive hydration with lactated ringer solution for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and Meta-analysis [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2017, 51(8): e68-76. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000856.
  - [23] Zhang ZF, Duan ZJ, Wang LX, et al. Aggressive hydration with lactated ringer solution in prevention of postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2017, 51(3): e17-26. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000781.
  - [24] Das A, Singh P, Sivak MV, et al. Pancreatic-stent placement for prevention of post-ERCP pancreatitis: a cost-effectiveness analysis[J]. *Gastrointest Endosc*, 2007, 65(7): 960-968. DOI: 10.1016/j.gie.2006.07.031.
  - [25] Freeman ML, Overby C, Qi D. Pancreatic stent insertion: consequences of failure and results of a modified technique to maximize success[J]. *Gastrointest Endosc*, 2004, 59(1): 8-14. DOI: 10.1016/s0016-5107(03)02530-6.
  - [26] Geng C, Li X, Li Y, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs alleviate severity of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis by inhibiting inflammation and reducing apoptosis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 35(5): 896-904. DOI: 10.1111/jgh.15012.
  - [27] Rao PP, Kabir SN, Mohamed T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): progress in small molecule drug development[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2010, 3(5): 1530-1549. DOI: 10.3390/ph3051530.
  - [28] El Moussawi L, Chakkour M, Kreydiyyeh S. The epinephrine-induced PGE2 reduces Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase activity in Caco-2 cells via PKC, NF-κB and NO[J]. *PLoS One*, 2019, 14(8): e0220987. DOI: 10.1371/journal.pone.0220987.
  - [29] Fitzgerald GA, Barnes P, Hamilton CA, et al. Circulating adrenaline and blood pressure: the metabolic effects and kinetics of infused adrenaline in man[J]. *Eur J Clin Invest*, 1980, 10(5): 401-406. DOI: 10.1111/j.1365-2362.1980.tb00052.x.